

De bouwstenen van de anatomie (II)

Citation for published version (APA):

Lamers, W. H., & van Mameren, H. (2003). *De bouwstenen van de anatomie (II)*. Universiteit Maastricht. <https://doi.org/10.26481/spe.20031128wl>

Document status and date:

Published: 28/11/2003

DOI:

[10.26481/spe.20031128wl](https://doi.org/10.26481/spe.20031128wl)

Document Version:

Publisher's PDF, also known as Version of record

Please check the document version of this publication:

- A submitted manuscript is the version of the article upon submission and before peer-review. There can be important differences between the submitted version and the official published version of record. People interested in the research are advised to contact the author for the final version of the publication, or visit the DOI to the publisher's website.
- The final author version and the galley proof are versions of the publication after peer review.
- The final published version features the final layout of the paper including the volume, issue and page numbers.

[Link to publication](#)

General rights

Copyright and moral rights for the publications made accessible in the public portal are retained by the authors and/or other copyright owners and it is a condition of accessing publications that users recognise and abide by the legal requirements associated with these rights.

- Users may download and print one copy of any publication from the public portal for the purpose of private study or research.
- You may not further distribute the material or use it for any profit-making activity or commercial gain
- You may freely distribute the URL identifying the publication in the public portal.

If the publication is distributed under the terms of Article 25fa of the Dutch Copyright Act, indicated by the "Taverne" license above, please follow below link for the End User Agreement:

www.umlib.nl/taverne-license

Take down policy

If you believe that this document breaches copyright please contact us at:

repository@maastrichtuniversity.nl

providing details and we will investigate your claim.

De bouwstenen van de anatomie (II)

Colofon

Basisontwerp en realisatie: Unigraphic, Universiteit Maastricht

ISBN 90-5681-190-8

Alle rechten voorbehouden. Niets uit deze uitgave mag worden verveelvoudigd, opgeslagen in een geautomatiseerd gegevensbestand of openbaar gemaakt, zonder voorafgaande schriftelijke toestemming van de auteur of uitgever.

De bouwstenen van de anatomie (II)

Redes

uitgesproken bij de aanvaarding van het ambt van

Bijzonder Hoogleraar Klinische Anatomie

en

Hoogleraar Ontwikkelingsbiologie

op vrijdag 28 november 2003

door

dr. H. van Mameren

en

dr. W.H. Lamers



Universiteit Maastricht

De bouwstenen van de anatomie (II)

Henk van Mameren

Mijnheer de rector magnificus, dames en heren,

Vanmiddag zal ik, als het tweede deel van dit duo-optreden (II) van de capaciteitsgroep Anatomie en Embryologie, een aantal onderwerpen bespreken die van belang zijn voor ons onderwijs in het geneeskunde curriculum. Deze onderwerpen zijn:

1. Definitie klinische anatomie
2. Onderzoek klinische anatomie
3. "Hapklare brokken" anatomie in het onderwijs
4. Het huidige curriculum FdG-UM
5. Evaluatie van onderwijs
6. Klinische anatomie en de opleiding Wetenschappelijke Illustratie
7. Wat voor klinisch anatomen willen wij?

Omdat in deze zaal, naast kenners van het vak, gelukkig ook mensen zitten die geen anatomiekennis hebben of die geen onderwijservaring hebben, zal ik populariseren, vereenvoudigen en soms ook sterk generaliseren. Ik sta hier als medewerker van de capaciteitsgroep. De activiteiten van de overige leden van deze groep, ook al noem ik ze niet allen bij naam, zijn zeker zo belangrijk voor het tot stand komen van onze facultaire bijdragen als die van mij.

1. Definitie klinische anatomie

Het vakgebied "Klinische Anatomie" is de anatomie die een directe relatie heeft met het curriculum geneeskunde en patiëntenzorg. Hiermee kan de geneeskundestudent begrip verwerven van: functie, diagnostiek (op basisartsniveau vooral m.b.t. het lichamelijk onderzoek), ziekteverschijnselen en therapie. De nomenclatuur in deze anatomie biedt klinici en studenten de mogelijkheid om te communiceren. De anatomie levert een belangrijk deel van de taal van de geneeskunde.

2. Onderzoek klinische anatomie

Tijdens ons onderwijs komen er bij studenten en docenten vragen boven waarop in de anatomie leerboeken geen goed antwoord te vinden is. Deze leiden nogal eens tot onderzoek van onderwerpen waarin

de klinische anatomie een belangrijke rol speelt. Ik bespreek met U twee voorbeelden van onderzoek waarin klinische anatomie een rol speelt en waarmee wij de komende vijf jaar verder gaan. Dit zijn:

- a. De therapie evaluatie van manuele therapie / fysiotherapie / behandeling door de huisarts bij rug- en nekklachten.
- b. De functie van "anders rondom het ruggenmerg" in de nek.

Deze onderwerpen maken deel uit van ons geneeskundeonderwijs. Het eerste voorbeeld behelst onderzoek naar het effect van een therapie. Elke patiënt, dokter en zorgverzekeraar wil weten of de therapie die toegepast wordt, werkt. Het tweede gaat over het heroverwegen van de functie van al lang bekende anatomische structuren.

Rond 1990 nam ik deel aan een project met epidemiologen, waarin de effectiviteit van fysiotherapie en manuele therapie bij patiënten met rug- en nekklachten werd bestudeerd. Mijn activiteit in dit project werd gewenst als "deskundige van de functionele anatomie van rug en nek". Deze expertise is gebruikt om voor anamnese en lichamelijk onderzoek protocollen te maken waarmee bepaald wordt of het na een behandeling beter gaat met de patiënt of niet. We waren van mening dat alleen "vragen aan de patiënt of het beter gaat" te weinig informatie geeft. In dit rugonderzoek aan de Universiteit Maastricht van Bart Koes werd gevonden dat de manueeltherapeutische behandeling hoog scoort (Koes et al., 1992). Meer recent werd in ons nekonderzoek van Jan Hoving, nu binnen het EMGO instituut van de Vrije Universiteit, aangetoond dat ook patiënten met nekklachten het beste door de manueel therapeut behandeld kunnen worden (Hoving et al., 2002).

Waarom een dergelijke behandeling de beste is, is in ons laatste onderzoek niet duidelijk geworden. Ligt dit aan de manipulaties en segmentale mobilisaties? Of geeft de motivatie van de therapeut en zijn goede klinische anatomie kennis en inzicht in het functioneren van de wervelkolom van de patiënt de doorslag? De therapeut is sterk gemotiveerd: hij volgt immers, na zijn studie fysiotherapie, jarenlang, in zijn vrije weekenden een kostbare particuliere opleiding.

Binnenkort zullen de epidemioloog Rob de Bie, manueel therapeuten van de Stichting Opleiding Manuele Therapie en ik, klinisch anatoom, een nieuw project opstarten om de "werkzame bestanddelen" in een manuele therapie behandeling bij patiënten met nekklachten te identificeren. Dit project hopen we te kunnen uitvoeren binnen het onderzoeksinstituut Caphri van de Universiteit Maastricht.

Het tweede onderwerp betreft de “aders rondom het ruggenmerg” in de nek. Ze worden de IntraVertebrale (dat betekent: in het wervelkanaal) Veneuze (aderlijke) Plexus (grote dunwandige bloedvaten) genoemd, dus afgekort IVVP. Deze IVVP bevindt zich tussen de wand van het benige wervelkanaal en de durale zak. De durale zak is een met hersenvloeistof gevulde zak waarin het ruggenmerg “hangt” die reikt vanaf het achterhoofdsgat tot de laatste wervels. Aders vervoeren bloed uit de weefsels naar het hart. Dit geldt ook voor de IVVP. Maar er is, vooral tijdens bewegen, meer aan de hand.

Figuur 1

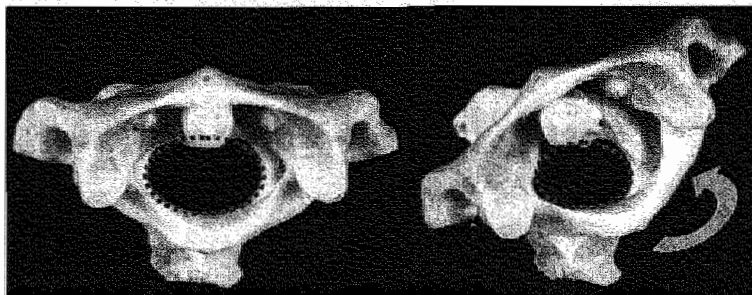
Maximale rotatie:

Benige wervelkanaal wordt 40% nauwer

(Tucker & Taylor J Bone Jt Surg, 1998)

Neutrale positie

Rotatie naar links



Het benige wervelkanaal wordt op de overgang van de eerste wervel, de atlas, en de axis, de tweede wervel die draaier wordt genoemd, 40% nauwer wanneer het hoofd van rechtuit kijken naar de maximale rotatiestand draait, bijv. tijdens het “nee schudden (figuur 1). Wij hebben aangetoond dat tijdens deze beweging de durale zak, gevuld met hersenvloeistof met daarin het ruggenmerg, NIET wordt ingedeukt. Dit wordt voorkómen doordat steeds bepaalde delen van de intravertebrale veneuze plexus (IVVP) heel snel met bloed gevuld worden en andere delen leeg lopen. Dit kon bij proefpersonen worden aangetoond met behulp van MRI's van de nek (Reesink et al., 2001). Deze MRI's met contrast zijn gemaakt door prof. Jan Wilmink, neuroradioloog op de afdeling radiodiagnostiek in het azM.

De proefpersonen waarvan de opnamen zijn gemaakt, hebben een contrastmiddel in het bloed. Ze hadden dit in het bloed omdat ze ook voor een ander contrastonderzoek bij de afdeling radiologie van het azM waren, waarbij bleek dat ze niets mankeerden. Er is hen gevraagd of er nog een aantal MRI opnamen gemaakt mocht worden met het hoofd rechthoekig en met het hoofd in maximale "nee" stand.

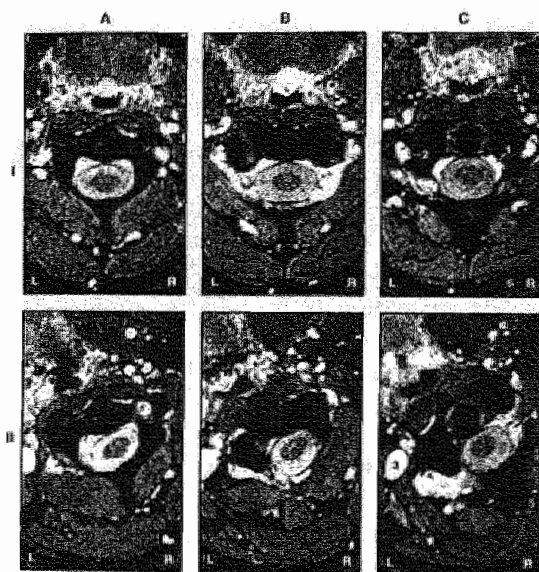
De dwarsdoorsneden in de bovenste rij van figuur 2 zijn MRI's door de nek met het hoofd recht. De onderste rij is met het hoofd gedraaid, dus in de "nee stand". Kolom A bevat de horizontale dwarsdoorsneden ter hoogte van de axis. De kolom B bevat de dwarsdoorsneden ter hoogte van de overgang tussen axis en atlas en kolom C bevat de opnamen door de atlas. Het ruggenmerg is op deze dwarsdoorsneden te zien als een donker rondje in het lichtere rondje van de durale zak. De IVVP zit daaromheen en is helemaal wit omdat er contrastmiddel in zit.

Figuur 2

Neutrale
positie

MRI met vet
suppressie,
contrast in
IVVP

Maximale
rotatie



In het onderste plaatje in kolom B, dus in de rij waarbij het hoofd in de maximale "nee stand" staat, is het minste contrastmiddel te zien. Dit is de plaats van de vernauwing in de maximale "nee stand". De intraver-

tebrale veneuze plexus is bijna helemaal dichtgedrukt doordat het benige kanaal in de maximale rotatiestand sterk vernauwd is. De durale zak is echter niet ingedeukt!

Wij vonden dus dat deze dunwandige bloedvaten naast bloed afvoeren een heel belangrijke andere taak hebben. Als een kussen dat snel leeg en vol kan lopen met bloed, zorgen ze er voor dat de durale zak met het ruggenmerg NIET ingeklemd raakt bij beweging van de halswervelkolom.

We willen nu onderzoeken of er in de groep patiënten met neklachten die weigeren om nee te schudden (een zogenaamde rotatie bewegingsbeperking hebben), personen te vinden zijn waarbij deze intravertebrale veneuze plexus beschadigd is.

In de foramina intervertebralia, de "gaten" tussen twee halswervels waarin de zenuwen naar onder meer de arm liggen, bevinden zich rondom de zenuwen grote uitlopers van de IVVP. Van deze gaten is bekend dat ze 50 % nauwer zijn bij achterover gebogen hoofd (het hoofd in de nek), dan bij maximaal voorover gebogen hoofd (de kin op de borst) (Muhle, et al., 2001). De beweging tussen deze standen kan beschreven worden als het "ja knikken". Ook hier verwacht ik van deze uitlopers van de IVVP dat ze snel leeg en vol zullen lopen met bloed om te voorkomen dat de zenuwen naar de arm klem komen te zitten bij achterover buigen van het hoofd en de halswervelkolom. Dit onderzoek loopt op dit moment.

Dus het motto naar aanleiding van ons IVVP onderzoek is: zonder intravertebrale veneuze plexus is "ja knikken of nee schudden" niet mogelijk. Dit is een mooi voorbeeld van herwaardering van functie van een reeds lang bekende anatomische structuur.

Het verplaatsen van bloed maar ook van vet speelt ook op andere plaatsen in het lichaam een rol. Voor de voet wordt dit onderzocht door René Weijers, radioloog in het azM, in samenwerking met medewerkers van de afdeling orthopedie en anatomie. Hier blijkt drukkrachtregulatie in de voetzool samen te hangen met verplaatsing van vet en bloed (Weijers et al., 2003).

Het spreekt vanzelf dat al deze onderzoeksonderwerpen worden verwerkt in ons anatomie onderwijs binnen het curriculum geneeskunde en stof opleveren voor nascholingscursussen. Onze capaciteitsgroep

verzorgt dan ook veel klinische anatomie cursussen voor conservatieve, niet-snijdende, behandelaars van klachten van het bewegingsapparaat, zoals manueel therapeuten, fysiotherapeuten, podotherapeuten en voor snijdende behandelaars, zoals orthopeden en chirurgen in opleiding.

3. “Hapklare brokken” anatomie in het onderwijs

Na het bespreken van deze onderzoeksonderwerpen zal duidelijk zijn dat een geneeskunde student de anatomie goed moet beheersen om te snappen welke functie anatomische structuren en weefsels hebben. Studenten geneeskunde vragen mij op practica anatomie al jaren: “Meneer, moeten we dit weten?” Ook andere anatomen overkomt dat. Om die reden heeft een aantal mensen in de Nederlandse Anatomen Vereniging onder leiding van Jan Drukker een lijst van anatomische structuren vastgesteld die voor geneeskunde studenten belangrijk zijn. Aan onze faculteit hebben we iets vergelijkbaars gedaan. Jaap van der Wal, Frans Thors, Arno Lataster en ik hebben per lichaamsregio een lijst gemaakt van anatomische structuren, die genoemd worden in de instructieboeken voor het lichamelijk onderzoek van het skillslab en in de klinische studieboeken die door studenten worden gebruikt. Wij hebben dus de anatomie die door practici in de geneeskunde wordt gebruikt bij elkaar gebracht. We hebben deze lijsten voorgelegd aan relevante klinici in het azM met de vraag of ze de structuren die niet gekend behoeven te worden van de lijst wilden halen en of ze zaken die wij vergeten hadden, wilden toevoegen. Daarna hebben we met de morfologisch vormgevers van de afdeling Anatomie/Embryologie, Hans Rensema en Rogier Trompert, afbeeldingen van deze structuren verzameld en in een atlas samengebracht. Op de afbeeldingen zijn de structuren met nummers aangegeven.

Deze legenda's met atlassen zijn nu het vaste punt in onze anatomie practica. Studenten downloaden ze van het elektronische Onderwijsplein Geneeskunde. Ik beantwoord nu de vraag op het anatomiepracticum “Meneer, moeten we dit weten?” met de wedervraag “Staat het op de lijst?” Er is nu tijdens de practica meer ruimte voor echte docent-taken. In plaats van de voorkauwende docent, ben ik nu de docent die het bestuderen van modellen en preparaten door studenten begeleidt. Docenten worden nu gebruikt als een “redmiddel voor moeilijke gevallen” en daarnaast motiveer ik studenten in de zin van “indien je dit nu weet en begrijpt, snap je de oorzaak van die-en-die klachten bij patiënten”.

Onze macroscopische en microscopische anatomie practica duren standaard twee uur. Ze zijn de basis voor begrip van functie, anatomie in vivo, lichamelijk onderzoek en therapie. Structuur- en weefselfunctie én anatomie in vivo, dus onderwijs aan de levende mens, reken ik beide tot de onderwijsstaak van de capaciteitsgroep anatomie en embryologie.

We zullen in de komende vijf jaar voor alle onderwerpen atlanten en legenda's maken. Hiermee is de capaciteitsgroep Anatomie/Embryologie dan goed voorbereid op elk type curriculum waarvoor de faculteit Geneeskunde in de toekomst nog zal kiezen.

4. Het huidige curriculum FdG-UM

Dit brengt mij bij het functioneren van het huidige curriculum Geneeskunde. Frasen als "Je kan nooit alles aanbieden in het reguliere curriculum" samen met "Het is belangrijk om studenten te leren om actief te leren", zijn voor mij een bron van zorg. Indien er (te) weinig onderwijsinformatie en/of studententijd ter beschikking staat, wordt het hiermee wel erg eenvoudig om te zeggen, dat de student met de geleerde kunst van "het actief leren" de zaken die niet aan bod komen wel zelf kan doen. Als dit al mogelijk is (mijns inziens is dat alleen in een gespecialiseerde fase van het beroep mogelijk) moet je er nog iets bij doen: je moet goed controleren of de studenten het wel gedaan hebben en op de goede manier beheersen.

We zouden de volgende test kunnen uitvoeren. Een groep studenten wordt intensief/actief begeleid bij het "leren" van het lichamelijk onderzoek van de knie (inclusief de functionele anatomie in vivo). We doen het onderzoek voor (Boumans et al., 2000) en daarna wordt er uitgebreid geoefend. Na afloop zeggen we: "Nu moet je het voor de elleboog zelf doen, op dezelfde manier". Voorts toetsen we of de student het lichamelijk onderzoek van de elleboog lege artis, dat betekent "volgens de regelen der kunst", uitvoert.

Gebaseerd op mijn ervaring tot nu toe, verwacht ik dat er van het onderzoeken van de elleboog niet veel terecht komt. De stap van "helpen bij het onderwerp Knie" naar "zelf uitzoeken bij het onderwerp Elleboog", is te groot. De kans is groot dat de student er bij in slaap valt.

Studenten moeten zichzelf opdrachten in een klinische context stellen, bijvoorbeeld na een casusbespreking in de onderwijsgroep. Dan wordt er veel vaker al spelend geleerd. Zelfstudie is dan gericht en niet slaapverwekkend. Het heeft tot doel om functie, diagnostiek en therapie te begrijpen op het niveau van de aangeboden patiëntcasus. Daarvoor moet je de student begeleiden en niet een autoritaire supervisie toe-

passen. In het laatste geval is een optimaal contact tussen student en docent niet mogelijk. De student moet de docent vertrouwen, waardoor hij/zij laat zien wat hij/zij wel en niet begrijpt. De docent kan stimulerende vragen stellen, bijvoorbeeld in het gegeven voorbeeld van het knieonderzoek: Waarom wordt het intact zijn van de buitenste kapselband getest met de knie licht gebogen? Na bestuderen van de anatomie van de knie begrijpt de student dat dit gebeurt omdat in die stand het achterste kapsel en de achterste kruisband een beetje ontspannen zijn. Dus als de buitenkapselband gescheurd is, kan het kniegewricht alleen in de licht gebogen stand zijdelings bewegen. In de maximaal gestrekte stand is dat niet mogelijk, zelfs niet als de buitenste kapselband gescheurd is.

Voor na het tweede studiejaar bevat het huidige curriculum een groot aantal student-patiënt contacten. We moeten de patiënt beschermen tegen een student die door schade en schande zou moeten ervaren wat hij nog moet bestuderen. Ondanks mijn volgorde voorkeur (zorg ervoor dat de student eerst genoeg kennis van anatomie en functie heeft en begin dan met een patiëntcontact), is het ook voor mij duidelijk dat de confrontatie met de patiënt er toe zal leiden dat de student "harder/beter/gerichter studeert". Voor docenten is het de kunst om vast te stellen wat het goede moment in de studie is voor de confrontatie met de patiënt. Er moet ook rekening mee worden gehouden dat een verkeerd gekozen moment er toe kan leiden dat de student het opgeeft om zelf iets te doen. Dan gaat hij tegen de docent aanhangen, die dan op zijn beurt weer zou kunnen besluiten om maar weer eens een ouderwets repetitiecollege te geven.

Ik ben van mening dat goed bedoelde colleges, waarin de docent denkt dat hij nu eens precies kan uitleggen "hoe het zit", doorgaans wel goed over komen bij de docent, maar niet het gewenste resultaat hebben bij de student. De aangeboden leerstof gaat bij de student vaak het ene oor in en direct het andere oor weer uit. Er is dan sprake van verloren tijd.

Twee andere manieren waarop curriculumverbetering uit kosten-effectiviteit oogpunt bereikt kan worden, zijn:

1. Stel vast in welke fase van de opleiding een onderwerp aan bod moet komen. Ik verwacht dat specialistenopleidingen in de toekomst meer klinische anatomie zullen bevatten dan nu het geval is. Immers in de huidige basisartscurricula wordt hieraan minder tijd besteed dan

vroeger. Inzicht in het complete traject vanaf de eerste jaars student geneeskunde tot de klinische specialist moet de plaats van een onderwerp bepalen.

2. Een deel van de klinische anatomie practica, vooral die m.b.t. het bewegingsapparaat wordt aangeboden in nauwe relatie met skillslab trainingen. Studenten ervaren dit als efficiënt (van Mameren et al., 1997). We moeten dus vaker klinische anatomie practica aanbieden in combinatie met skillslab trainingen.

5. Evaluatie van onderwijs

Ik vind dat aanpassingen in het geneeskundecurriculum moeten plaatsvinden op basis van de uitkomsten van onderzoek naar het peil van kennis en inzicht, vaardigheid en attitude bij studenten en afgestudeerden. Dit peil moet ook vergeleken worden met eisen die in een "gouden standaard" zijn vastgelegd. Het kan gevaarlijk zijn om het curriculum aan te passen op basis van geruchten en meningen. Ik zal U hiervan een voorbeeld geven.

Geneeskundestudenten in Maastricht horen vaak dat ze weinig klinische anatomie kennis hebben. Uit enquêtes van onze capaciteitsgroep, uitgevoerd door drie van onze studenten, Tim Leiner, Astrid Wanders en Heidie Croonen, bleek dat ze zich ook onzeker voelen doordat ze denken dat het peil van hun anatomiekennis te laag is (van Mameren et al., 1997; Drukker et al., 1999). Het was ten tijde van deze enquêtes niet duidelijk of het kennispeil werkelijk te laag was.

In een project van de capaciteitsgroep Onderwijsontwikkeling en Onderwijsresearch, het Onderwijsinstituut Geneeskunde, het Skillslab en de capaciteitsgroep Anatomie/Embryologie is vastgesteld dat het klinische anatomie kennispeil bij onze vierde jaars studenten niet laag is (Prince et al., 2003).

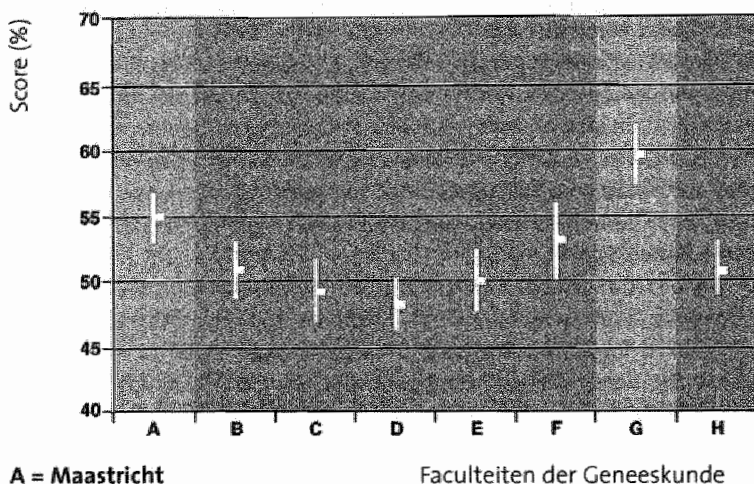
In figuur 3 zijn weergegeven de gemiddelde scores en 95 % betrouwbaarheidsintervallen bij de in dit project gebruikte anatomie kenistoets. Deze toets is op alle faculteiten (A t/m H) in Nederland afgenomen bij vierde jaars studenten vlak voor het begin van hun twee klinische jaren. De toets is opgesteld door practici en klinisch anatomen samen. De score van A is die van Maastricht. Maastrichtse studenten scoorden dus behoorlijk hoog.

In dit onderzoek bleek ook, dat de studenten van de andere faculteiten net zo onzeker zijn over hun anatomiekennispeil als onze vierde

jaars studenten. Misschien wordt die onzekerheid wel veroorzaakt doordat wij, docenten, niet één duidelijk standpunt hebben over wat wij vinden dat studenten dienen te weten. Anders gezegd: wij verzuimen om een "gouden standaard" te maken.

Figuur 3

Anatomie kennistoets; Prince 2003



A = Maastricht

Faculteiten der Geneeskunde

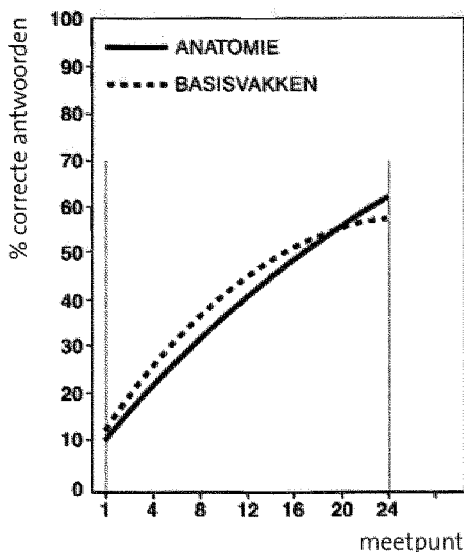
Dankzij de activiteiten van Katinka Prince in dit onderzoek, is het mogelijk geworden om nu deze uitspraken te kunnen doen. Hiervoor mijn dank. Dit project maakt deel uit van haar promotieonderzoek.

We gaan nu dit onderzoek uitbreiden naar andere Europese faculteiten. De Nederlandse Anatomen Vereniging en de Anatomical Society of Great Britain and Ireland zijn bereid om hieraan mee te werken.

Uit onze enquêtes bleek overigens nog iets waar curriculummakers hun voordeel mee kunnen doen. Studenten namen waar dat ze in het vijfde en zesde jaar nog redelijk wat klinische anatomiekennis opdeden. Dit is dus tijdens de co-schappen (van Mameren et al., 1997; Drukker et al., 1999).

Dit klopt met de uitkomsten die in figuur 4 zijn weergegeven. Het betreft onderzoek dat in de tachtiger jaren is uitgevoerd met data van de voortgangstoets. Voor de niet-kenners in de zaal: de voortgangstoets

Figuur 4



is een schriftelijke toets met ongeveer 250 juist/onjuist vragen die door alle studenten vier maal per jaar wordt afgelegd. De eerste jaars en de zesde jaars studenten leggen dus dezelfde toets af. Je kunt met dit systeem toename van kennis meten. Toets 4 (de lijn bij 4) is het resultaat op de toets aan het einde van het eerste jaar en zo voort tot en met toets 24 (de lijn bij 24) van de zesde jaars vlak voor de uitreiking van het basisartsdiploma. In de laatste twee jaren van de opleiding, vanaf toets 16, is geen toename waarneembaar van kennis in "de basisvakken" maar wel op "de anatomie" (Imbos et al., 1984). Dit kunnen we mogelijk stimuleren door de "hapklare brokken" anatomie samen met klinische stukken onder te brengen in het vijfde en zesde jaar, of in die jaren herhaalmogelijkheden te creëren.

Ik zal hier niet verder uitweiden over de voortgangstoets. Twee opmerkingen wil ik maken:

1. Ik vind het een goede ontwikkeling dat dezelfde voortgangstoetsen nu ook gebruikt worden door de geneeskunde faculteiten in Groningen en Nijmegen. Ik hoop dat er nog meer faculteiten mee gaan doen. Centrale en gelijke evaluatie beschermt de kwaliteit van onze dokters en geeft individuele faculteiten geneeskunde ruimte om hun eigen curriculum te maken.

2. Alleen voor insiders: De vraagtekenoptie moet blijven! We moeten onze studenten geen gokgedrag bijbrengen. Een dokter moet leren zijn twijfel te uiten. En het aantal vraagtekens bij een vraag laat goed zien of een vraag bij het gegeven onderwijs hoort. Vanwege het laatste wil ik de vraagtekenoptie ook terug in de bloктоets.

6. Klinische anatomie en de opleiding Wetenschappelijke Illustratie

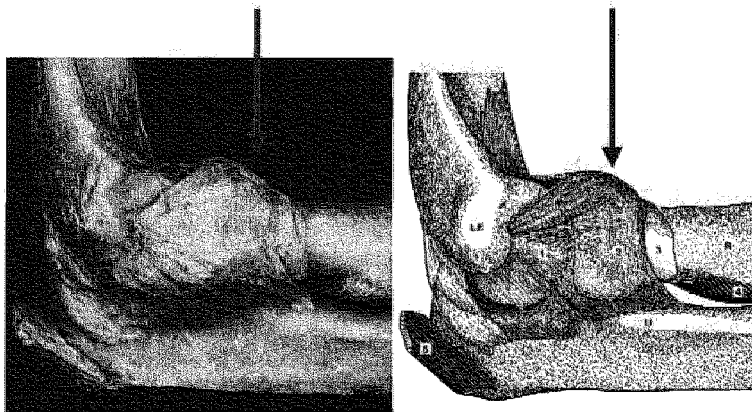
Anatomieleerboeken bevatten nog veel tekeningen van preparaten, die soms meer dan 100 jaar geleden door de anatoom met mes en pincet zijn gemaakt op basis van in die jaren voorhanden, maar nu verouderd begrip van functie. In dergelijke tekeningen ziet U de spieren keurig los geprepareerd van andere structuren zoals kapsel en kapselbanden. "Overtollig" weefsel is verwijderd. Varianten staan nog in anatomie leerboeken. Deze plaatjes geven een verkeerd beeld van de functie van spierweefsel en straf collageen bindweefsel. Rond een gewricht worden meestal onterecht kapselbanden naast spieren onderscheiden, in systematische anatomieboeken zelfs in aparte hoofdstukken.

In figuur 5 is het radiale collaterale ligament (een kapselband van het ellebooggewricht) afgebeeld in een preparaat (links) en in een tekening (rechts). De auteur van deze atlas schrijft in zijn voorwoord dat het vaak technisch moeilijk is om in een preparaat kapselbanden zichtbaar te

Figuur 5

Het radiale collaterale ligament

Guyot: Atlas of human limb joints, 1990

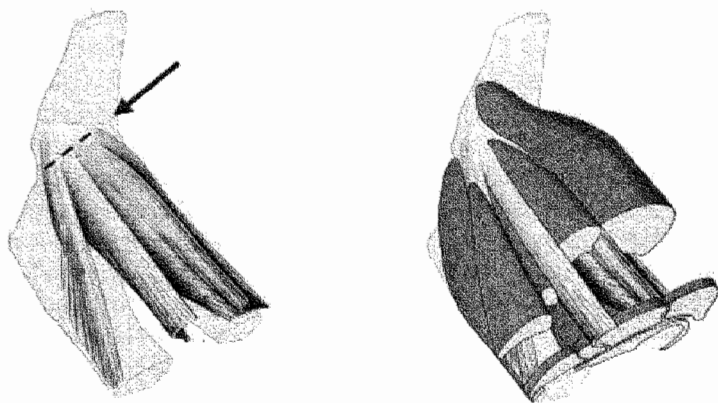


maken (Guyot, 1990). Hij waarschuwt voor het maken van niet bestaande banden, maar laat zich er niet van weerhouden om het hier toch te doen. Bij de pijl in het preparaat is te zien dat er "overtollig" straf collageen bindweefsel is weggesneden. Dit is op de tekening van het radiale collaterale ligament bij de pijl "keurig" weggepoetst.

Figuur 6

Straf collageen bindweefsel skelet rond het ellebooggewricht in de strekspieren van pols/vingers

Ilse Wielage, 2003



Voor veel gewrichten moet de functie van het bindweefselkapsel worden heroverwogen: Banden vormen vaak het niet-contraherende deel van spieren. De volgende afbeeldingen laten dit zien.

In figuur 6 is het straf collageen bindweefsel skelet in de strekspieren van pols en vingers aan de buitenzijde van de elleboog weergegeven. Bij de pijl begint het bindweefsel skelet dat in de hiervoor getoonde atlasplaatjes is weggesneden. Het rechter plaatje toont ook delen van het spierweefsel van de strekspieren. Deze plaatjes maken de ziekteverschijnselen van de tennis elleboog begrijpbaar. Ik ga daar nu niet op in.

Op vergelijkbare wijze kan het bindweefsel skelet tussen het spierweefsel van de buigspieren van pols en vingers worden afgebeeld. Dit speelt een belangrijke rol in begrip van de ziekteverschijnselen bij de golfers elleboog en waarschijnlijk bij de RSI-onderarm. Afbeeldingen

zoals figuur 6 worden gemaakt op basis van driedimensionale reconstructies van coupes, CT-scans of MRI's. Ze moeten ooit de plaatjes van de kapselbanden in anatomieleerboeken vervangen. Maar nieuwe tekeningen maken kost veel tijd en is dus duur.

Onder meer om de vervanging van tekeningen te stimuleren neemt onze capaciteitsgroep deel aan een post-HBO opleiding Wetenschappelijke Illustratie. Deze opleiding is een samenwerkingsverband tussen de faculteit Geneeskunde van de Universiteit Maastricht en de Academie voor Beeldende Kunsten van de Hogeschool Zuyd. Het onderwijsinstituut Geneeskunde stelt een stukje formatie voor deze opleiding beschikbaar binnen onze capaciteitsgroep. De hiervoor getoonde reconstructie-tekeningen van het straf collagene bindweefsel rond de elleboog zijn gemaakt door Ilse Wielage in het kader van haar afstudeerproject aan deze opleiding (Wielage, 2003).

7. Wat voor klinisch anatomen willen wij?

Zoals U bij mijn collega Wout Lamers al heeft gezien, wordt er tegenwoordig binnen afdelingen anatomie veel fundamenteel biologisch onderzoek verricht. Een groot deel van de onderzoekers die zich daar mee bezig houden, heeft een vooropleiding gevolgd die daar bij past; biologie, biochemie, etcetera. Deze onderzoekers worden ook ingezet bij het onderwijs in de macroscopische en in ons geval ook in de microscopische anatomie. Van huis uit zijn zij veel minder vertrouwd met dit onderwijs, en zeker met anatomieonderwijs dat sterk multidisciplinair wordt aangeboden binnen de opleiding tot basisarts of geneeskundig specialist. Het maakt immers geen deel uit van hun onderzoeksgebied.

Geneeskundigen die onderwijs in de anatomie verzorgen, kunnen zich van huis uit beter voorstellen wat een student geneeskunde met klinische anatomie kan doen, zoals ik dat bijvoorbeeld liet zien voor het lichamenlijk onderzoek van knie en elleboog. Let wel, ik stel hier wel duidelijk, dat "anders opgeleiden" dit wel kunnen leren.

Eén van de redenen om in te gaan op het voorstel om mij aan te stellen als bijzonder hoogleraar in de klinische anatomie is geweest, dat het daarmee mogelijk blijft om in de toekomst ook nog voor geneeskundig opgeleide anatomen te kiezen. Ik zal deze cryptische opmerking toelichten.

In figuur 7 ziet U de leeftijdsopbouw van:

1. De medewerkers die onderwijs verzorgen aan de faculteit Geneeskunde van de Universiteit Maastricht. De zwarte kolommen geven

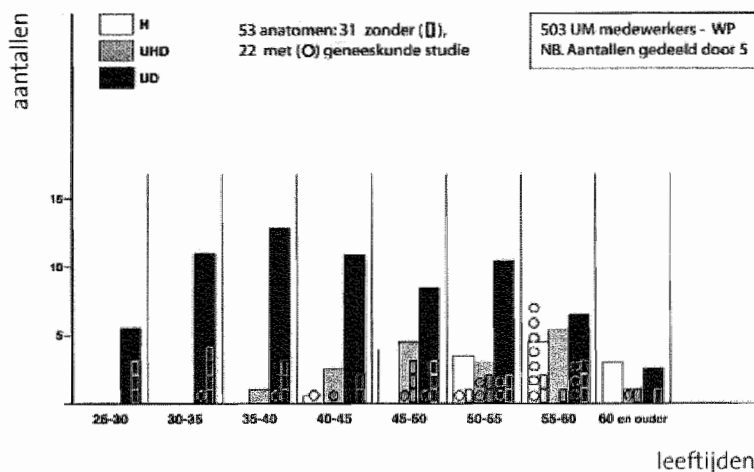
per leeftijdsgroep van vijf jaar de som van universitaire docenten + docenten + onderzoekers weer, de donkergrijze kolommen zijn de universitaire hoofddocenten en in de witte kolommen is de som van allerlei typen hoogleraren weergegeven. De directeur van de faculteit, Michel Foppen en Alart Andela van het faculteitsbureau hebben mij deze lijst van 503 medewerkers ter beschikking gesteld. Daarvoor mijn dank.

2. De anatomen in heel Nederland. Hierbij bedank ik de hoofden van alle afdelingen anatomie voor hun medewerking. Ik heb 53 onderwijsgevende anatomen kunnen traceren.

Ik heb onderscheid gemaakt in twee typen:

- a. Anatomen die geen geneeskunde opleiding hebben gevolgd (31 rechthoekjes met de grijswaarden als van de kolommen). De leeftijdsverdeling van deze anatomen wijkt niet aantoonbaar af van de verdeling van de medewerkers van onze faculteit.
- b. Anatomen die een geneeskunde studie hebben doorlopen (22 bolletjes met de grijswaarden als van de rechthoekjes en kolommen). De meesten zijn ook arts. De leeftijdsverdeling is heel anders dan die van de vorige twee categoriën. De meeste zijn hoogleraar anatomie en er zijn bijna geen geneeskundig opgeleide anatomen jonger dan 40 jaar.

Figuur 7



Gezien de gevonden leeftijdsopbouw is het misschien wel fout geweest om mij, ook een 55-plusser, aan te stellen. Kiezen voor geneeskundig opgeleide anatomen binnen een faculteit geneeskunde zal binnenkort niet meer mogelijk zijn; domweg omdat ze er niet meer zijn.

Gelukkig staat er in mijn plan van aanpak dat ik een geneeskundig opgeleide docent in opleiding moet nemen. De decaan wenste er zelfs twee, maar gezien de kosten zullen we met één beginnen. Dus misschien is mij aanstellen toch wel niet zo fout. Jonge geneeskundigen kunnen zien dat er voor een anatoom die geïntereerd is op onderwijs en patiëntenzorg een carrièreperspectief bestaat binnen een afdeling anatomie. En ik kan ze opleiden tot klinisch anatoom.

Slot

De komende periode zal ik het grootste deel van mijn tijd geneeskunde studenten blijven helpen om hun handelen in de geneeskunst te baseren op kennis van de klinische anatomie. Dit kan ik, omdat ik veel jaren door Jan Drukker, mijn voorganger als voorzitter van de capaciteitsgroep anatomie en embryologie, begeleid ben en de kans heb gekregen om me binnen onze groep te bekwamen voor deze taak. Ik dank de faculteit Geneeskunde en het College van Bestuur van de Universiteit Maastricht voor het mij gegeven vertrouwen. Ik zal gaarne de klinische anatomie laten functioneren binnen het Onderwijsinstituut Geneeskunde dat onder de leiding van Albert Scherpbier in deze financieel woelige tijden toch maar kans ziet een hoogstaand onderwijsaanbod mogelijk te maken.

Ik zal het verzorgen van onderwijs en begeleiden van studenten continueren zoals ik dat deed bij mijn kinderen.

Bij hen is dat nu niet meer nodig. Kees Jan is klaar en werkt. Eveline is nu ook al zeer zelfstandig. Er is dus nog meer tijd beschikbaar gekomen dan enige jaren geleden om onze geneeskunde studenten te helpen. En mocht ik dat niet goed doen, dan zal ik dit thuis voorleggen aan mijn vrouw. Sylvia fronst dan haar voorhoofd, denkt na en helpt bij het zoeken naar de goede oplossing om weer verder te kunnen.

Ik heb gezegd.

Literatuur

- Boumans, M.T.A., Ooy A. van. Het onderzoek van de onderste extremiteit, Serie Lege Artis, onder redactie van P. Bartholomeus, dr. G.G.M. Essed, dr. C.A. de Geus, Ch. Phaff en dr. P.Pop. Uitgever: Elsevier gezondheidszorg, 2000, fig. 80 en 81.
- Boumans, M.T.A., Ooy A. van. Het onderzoek van de bovenste extremiteit, 3e druk, Serie Lege Artis, onder redactie van P. Bartholomeus, dr. G.G.M. Essed, dr. C.A. de Geus, Ch. Phaff en dr. P.Pop. Uitgever: Elsevier gezondheidszorg, 2000, fig. 75 en 76.
- Drukker, J., van Mameren, H., Croonen, H.G.A.M., Wanders, A.J.B., Verwijnen, G.M., van der Vleuten, C.P.M., 1999. Het oordeel van artsen over het door hen genoten anatomieonderwijs. Bulletin Medisch Onderwijs 18, 9-16.
- Guyot, J., Atlas of human limb joints, 2nd rev. ed. 1990, Springer Verlag New York Berlin Heidelberg, ISBN 3-387-51709-X, 158-159
- Hoving, J.L., Koes, B.W., de Vet H.C.W., Assendelft, W.J.J., van Mameren, H., Devillé, W.L.J.M., Pool, J.J.M., Scholten, R.J.P.M., Bouter, L.M., 2002. Manual therapy, physical therapy or continued care by the general practitioner for patients with neck pain: a randomised clinical trial. Ann. Intern. Med. 136, 713-722.
- Imbos T, Drukker J, Mameren H, van, Verwijnen, M, The growth of anatomy in a problem-based curriculum. In: Tutorials in problem-based learning; A new direction in teaching the health professions. Eds. Henk G Schmidt, Maurice L. de Volder, uitgever: van Gorcum, Assen/Maastricht, ISBN 90232 2064 1, SISO 454 UDC 371.3, 1984, pp. 106-115.
- Koes, B.W., Bouter, L.M., van Mameren, H., Essers A.H.M., Verstegen G.M.J.R., Hofhuizen, D.M., Houben, J.P., Knipschild P.G., 1992. The effectiveness of manual therapy, physiotherapy, and treatment by the general practitioner for nonspecific back and neck complaints. Spine 17, 28-35.
- Koes, B.W., Bouter, L.M., van Mameren, H., Essers, A.H.M., Verstegen, G.M.J.R., Hofhuizen, D.M., Houben, J.P., Knipschild, P.G., 1992. A blinded randomised clinical trial of manual therapy and physiotherapy for chronic back and neck complaints: Physical outcome measures. J. Manipulative Physiol. Ther. 15, 16-23.
- Koes, B.W., Bouter, L.M., van Mameren, H., Essers, A.H.M., Verstegen, G.M.J.R., Hofhuizen, D.M., Houben, J.P., Knipschild, P.G., 1992. Randomised clinical trial of manipulative therapy and physiotherapy for persistent back and neck complaints: results of one year follow-up. B.M.J. 304, 601-605.
- Mameren, H. van, Leiner, T., Wanders, A., van der Vleuten, C.P.M., 1997. Anatomie/embryologie-onderwijs aan de Universiteit Maastricht. Het oordeel van studenten geneeskunde. Bulletin Medisch Onderwijs 16, 91-100.

- Muhle, C., Resnick, D., Joong, M.A., Südmeyer, M., Heller, M., 2001. In vivo changes in the neuroforaminal size at flexion-extension and axial rotation of the cervical spine in healthy persons examined using kinematic magnetic resonance imaging. *Spine* 26 (13), pp E287-E293.
- Prince, K.J.A.H., van Mameren, H., Hylkema, N., Drukker, J., Scherpbier, A.J.J.A., van der Vleuten, C.P.M., 2003. Does problem-based learning lead to deficiencies in basic science knowledge: an empirical case on anatomy. *Med. Educ.*, 37,15-21.
- Reesink, E.M., Wilmink, J.T., Kingma, H., Lataster, L.M.A., van Mameren, H., 2001. The internal vertebral venous plexus prevents compression of the dural sac during atlanto-axial rotation. *Neuroradiology* 43, 851-858.
- Tucker, S.K., Taylor B.A., 1998. Spinal canal capacity in simulated displacements of the atlantoaxial segment, a skeletal study. *J Bone Joint Surg* 6: 1073-1078.
- Weijers, R.E., Walenkamp, G.H.I.M., van Mameren, H., van den Hout, J.A.A.M., 2003. Changes of the soft tissue of the forefoot during loading: a volumetric study. *The Foot*, 13:70-75.
- Weijers R.E., Walenkamp, G.H.I.M., van Mameren, H., van den Hout, J.A.A.M., 2003. The relationship of the position of the metatarsal heads plantar peak pressure. *Foot & Ankle Int.*, 24:349-353.
- Wielage I., 2003, Aspects of scientific illustration, A masters project at the post-graduated course in scientific illustration (PCSI) Maastricht, ISBN 90-807709-2-2

De bouwstenen van de anatomie (II)

Wouter H. Lamers

Meneer de Rector Magnificus,
Zeer gewaardeerde toehoorders,

Bij het uitspreken van mijn eerste openbare les, nu 12 jaar geleden, kon ik natuurlijk niet bevroeden dat er een vervolg zou zijn. Toen heb ik betoogd als anatoom niet in de eerste plaats een chirurg van dode mensen te willen zijn, maar vooral gefascineerd te zijn door de bouwelementen van het lichaam en hun ordening. Ik heb destijds uiteengezet dat men niet alleen naar Florence hoeft te gaan voor Fra Angelico of het Palazzo Pitti, maar 50 meter verderop ook kan vaststellen dat de ontleedkundige benadering reeds ruim 2 eeuwen geleden geresulteerd had in een goed inzicht in de bouw van het lichaam dat sindsdien verder verfijnd, maar niet fundamenteel veranderd is. Een vernieuwende benadering was die van de vergelijkende anatomie, omdat die aanpak geleid heeft tot het concept dat het bouwplan van het organisme, het geordende samenstel van bouwelementen, behouden is tijdens de evolutie. Die aanpak is tevens de ouverture naar de ontwikkelingsbiologie geweest.

De perinatale darm als model voor de ontwikkelingsbioloog

Het standaardbeeld van een ontwikkelingsbioloog is dat van de onderzoeker die zich bezig houdt met de "vroege" ontwikkeling. "Vroeg" in deze context impliceert meestal de fase in de ontwikkeling die ophoudt bij het neerleggen van het bouwplan van het lichaam tijdens de gastrulatie. Enigermate vrij vertaald betekent gastrulatie de vorming van de oerdarm. Voor deze ontwikkelingsbioloog is dat echter het moment waarop zijn belangstelling begint. Het maagdarmkanaal en zijn derivaten zijn uniek in de zin dat ze reeds zeer vroeg in de ontwikkeling worden aangelegd, maar pas gaan functioneren bij de geboorte. Zodra de organen zover uitgegroeid zijn dat zij wat structuur betreft zouden kunnen gaan functioneren, begint de voorbereiding op de aanstaande geboorte. Het in gang zetten van functionele rijping beperkt zich hoofdzakelijk tot de darm en zijn derivaten, waaronder de longen. In perspectief is dat zoal niet begrijpelijk, dan toch invoelbaar: de functioneel belangrijkste consequentie van de geboorte voor de darm is de

overgang van een intraveneuze naar een orale voeding. De rijping van bijv. de hersenen trekt zich daarentegen niets aan van het geboortetijdstip en vergelijkbare aspecten van hersenrijping kunnen zowel vóór als na de geboorte plaatsgrijpen.

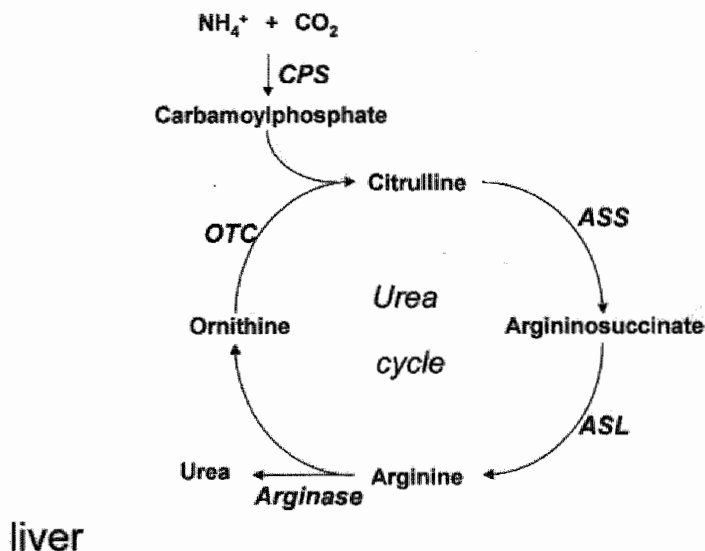
Indien de functionele rijping van de longen en het maagdarmkanaal binnen de minimaal daarvoor beschikbare tijd moet worden afgerond, is er geen speling en is vroeggeboorte niet met het leven verenigbaar. Dergelijke "nestblijvers" - voorbeelden zijn de in het onderzoek veel gebruikte ratten en muizen - hebben een relatief korte zwangerschapsduur en zijn om die reden "snelgroeiers": elke dag neemt de hoeveelheid eiwit in hun lichaam met niet minder dan 40-50% toe (1). Voor orgaanrijping is slechts de laatste 25% van de zwangerschap beschikbaar. "Nestvlieders" daarentegen worden na een langere zwangerschapsduur geboren en groeien navenant trager: hun lichaamseiwit neemt met <10% per dag toe. Bij nestvlieders - voorbeelden zijn onze hoefdieren, maar ook mijn pet animal, de stekelmuis - begint de prenatale orgaanrijping al zodra slechts 40-50% van de - veel langere - zwangerschap voltooid is. Bij de geboorte zijn niet alleen longen en maagdarmkanaal uitgerijpt, maar ook zenuwstelsel en bewegingsapparaat, zodat pasgeborenen al kunnen zien en lopen. De mens is bijzonder in de zin dat wij niet alleen de tijd nemen om onze van de embryonale darm afkomstige organen te laten rijpen als waren wij nestvlieders, maar ook de rijping van de andere organen en dan met name die van de hersenen over een langere periode hebben uitgesmeerd. Al met al worden wij dan ook toch nog vrij hulpeloos geboren worden. Zowel bij echte nestvlieders als bij de mens is er, door de langdurige rijpingsfase, een zekere marge in het tijdstip waarop de geboorte kan plaatsvinden. Bij de mens is, zonder extra intensive care, overleving vanaf ca. 80% van de zwangerschapsduur mogelijk en met intensive care vanaf ca. 60% van de zwangerschapsduur.

Vroeggeboorte kent natuurlijk zijn prijs. We kennen allemaal de problematiek van de ademhaling bij vroeggeborenen. In wezen komt het erop neer dat te vroeg geboren onvoldoende O_2 kunnen opnemen en onvoldoende CO_2 kunnen afstaan. De voor de hand liggende gedachte om zo'n vroeggeborene te helpen door deze bloot te stellen aan meer zuurstof en zijn bloed goed te bufferen tegen een teveel aan CO_2 werkt echter niet. Alleen de rationele aanpak, nl. het opsporen van de zwakke schakel, in dit geval de productie van surfactant eiwitten, heeft dit probleem in belangrijke mate kunnen oplossen (2,3).

Natuurlijk is het zo dat je niet van de zwakke schakel mag spreken: als

de eerste min of meer verholpen is, dient de volgende zich aan. Met het toenemen van de kwaliteit van de neonatale intensive care units is, naast en na de longen, de darm als zwakke schakel naar voren gekomen. Op zich is dat niet verwonderlijk: een enkele weken oude pasgeborene drinkt per dag ~150 ml melk, dwz. ~450 KJ (~105 Kcal) per kg lichaamsgewicht, of wel, op een volwassene geprojecteerd, ~11 L vocht en ~34 MJ (7900 Kcal) per dag. Dit zijn hoeveelheden die slechts door renners in grote wielerronden als de Tour de France worden geëvenaard (4), waarbij moet worden opgemerkt dat die laatste groep een wekelijkse rustdag nodig heeft om te kunnen herstellen. Ik meen het mechanisme op het spoor te zijn gekomen dat de pasgeboren darm in staat stelt zoveel vocht en zoveel voedsel te verwerken. Het is mijn voornemen hier in Maastricht dit mechanisme van hypothese tot feit te ontwikkelen. Vandaag wil ik u wat vertellen over hetgeen ik er nu van weet.

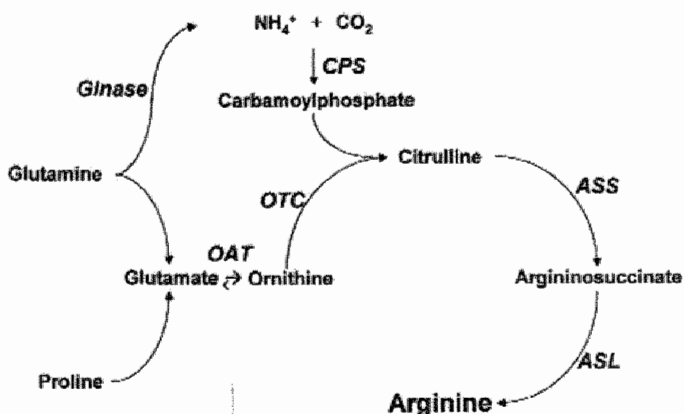
Figuur 1: De ureum cyclus. Ornithine wordt gerecycled.



Mijn belangstelling voor de darm vloeit voort uit mijn belangstelling voor het functioneren van de lever. Eén van de typische functies van de lever is het ontgiften van ammoniak tot het relatief onschadelijke ureum (5). Daarvoor zijn de 5 enzymen van de ureumcyclus verantwoor-

delijk en daarbij functioneert het aminozuur ornithine als de drager van het ammoniak en de CO_2 , en vormt ureum het relatief onschadelijke eindproduct (Figuur 1). Toen wij een jaar of 7 geleden de ureumcyclus enzymen in de lever van embryonen aankleurden, waren in die preparaten ook darmen aanwezig. Het viel ons daarbij op (Figuur 2) dat alleen de eerste 4 enzymen van de cyclus in de darm aanwezig waren, terwijl het laatste enzym, arginase, ontbrak (6). In de darm wordt daarom geen ureum, maar arginine gevormd. En ornithine is niet de opnieuw bruikbare drager van ammoniak en CO_2 , maar een wezenlijk deel van het product arginine, zodat de darmcellen voor ieder molecuul arginine dat zij maken een molecuul ornithine moeten synthetiseren. Voor zover bekend zijn alleen darmepitheelcellen daartoe de novo in staat.

Figuur 2: Alle ureum cyclus enzymen behalve arginase komen tot expressie in de perinatale darm. Ornithine wordt gesynthetiseerd uit glutamine en proline.

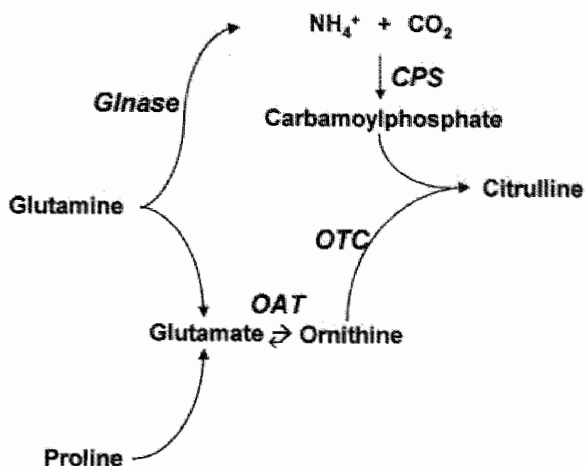


intestine

perinatal

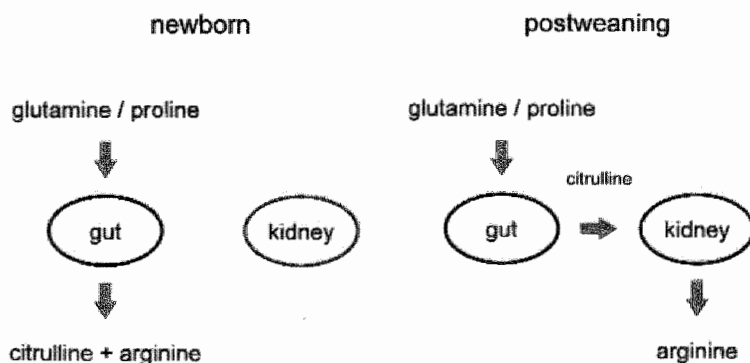
De perinatale darm heeft dus de capaciteit om arginine te maken. Toen wij vervolgens de darmen van oudere dieren onderzochten, bleek dat de capaciteit om arginine te synthetiseren slechts tot het einde van de zogperiode aanwezig was (Figuur 3). Na het spenen kunnen de darmwandcellen nog wel citrulline produceren, maar wordt de nier de voornaamste producent van arginine uit citrulline (Figuur 4). Vervolgens viel ons op dat de capaciteit om arginine te produceren zich tot de top

Figuur 3: Rondom het spenen wordt de capaciteit van de darm beperkt tot de synthese van citrulline.



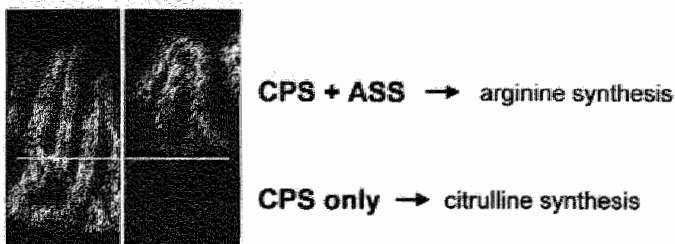
van de darmvlok (villus) beperkte en dat de onderste helft van de villus uitsluitend citrulline kon produceren (Figuur 5). De reden voor deze strikte scheiding in de synthese van citrulline en arginine, aanvankelijk tussen verschillende cellen in de darm en later tussen verschillende organen, is onbekend. Mogelijk is het essentieel dat ook cellen elders in het lichaam de beschikking hebben over citrulline om zelf arginine te maken.

Figuur 4: Overgang van de synthese van arginine van de darm naar de nier rondom de speenleeftijd.



Figuur 5: De basis van de darmvlok synthetiseert citrulline, terwijl de top arginine synthetiseert.

suckling period: metabolic zonation in the villus

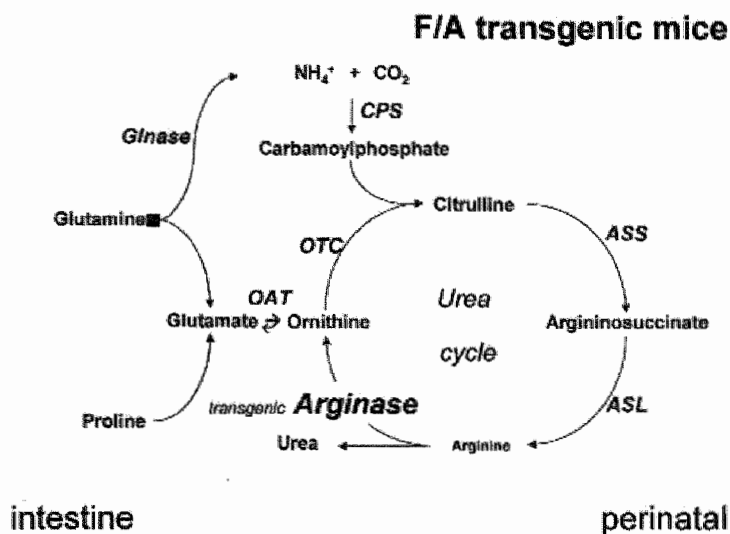


- **before weaning:** **different cells**
- **after weaning:** **different organs**

We hebben ons vervolgens afgevraagd waarom de darm alleen in de perinatale periode arginine synthetiseert. Er zijn andere enzymatische functies van de darm die tot die periode beperkt zijn, zoals de synthese van het enzym lactase. De functie van dergelijke eiwitten ligt echter meestal nogal voor de hand: in het geval van lactase de splitsing van melksuiker in de melk tot eenvoudiger suikers die door de darmcellen opgenomen kunnen worden. Voor de arginine biosynthese ligt dat minder voor de hand. Immers, arginine is een aminozuur dat via het bloed overal beschikbaar lijkt te zijn. Onze eerste aanpak van die vraag was een genetische, nl. het vervaardigen van een muis waarin de capaciteit van de darm om arginine te synthetiseren, ongedaan was gemaakt. Dit hebben we - en we is m.n. Wouter de Jonge en Karin Kwikkers - in eerste instantie gedaan door in de darmwandcellen arginase tot overexpressie te brengen (Figuur 6), zodat we wat dit aspect betreft van de darmwandcel een levercel, dus een cel met een ureumcyclus maken (7,8). Deze verandering van darmwandcelfunctie heeft duidelijk consequenties: de dieren hebben een tekort aan arginine in hun bloed en groeien onvoldoende omdat hun spieren klein blijven en hun haren niet groeien. In de darm hebben we tot nu toe slechts één afwijking kunnen vinden, nl een te geringe omvang van de platen van Peyer omdat onvoldoende B-lymfocyten aanwezig zijn. Dankzij goede familierelaties (9) weten we

inmiddels precies in welk stadium van de B-cel ontwikkeling het fout gaat, maar nog niet waarom.

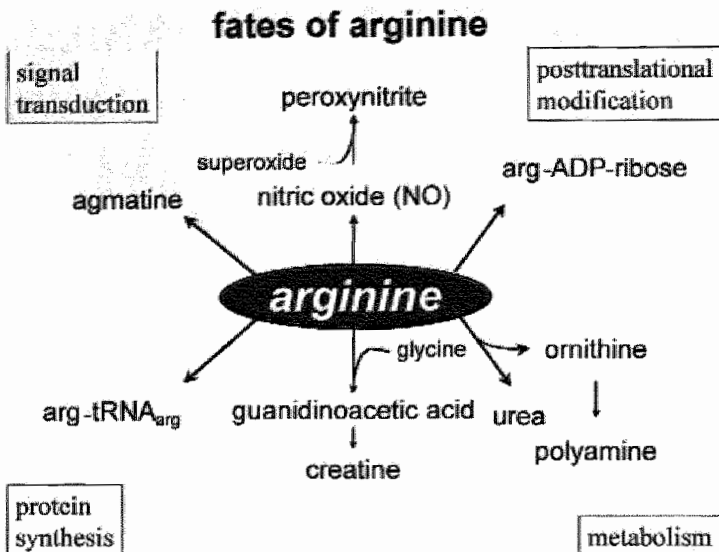
Figuur 6: De betekenis van de synthese van arginine in de perinatale darm is onderzocht door ook in de darm het laatste enzym van de ureum cyclus, arginase, d.m.v. transgenese tot expressie te brengen en zo arginine biosynthese onmogelijk te maken.



Wat zou het werkingsmechanisme van arginine kunnen zijn? Het feit dat het fenotype van de transgene muizen na het spenen verdwijnt, toont aan dat alleen de darm een substantiële bijdrage levert aan de arginine biosynthese tijdens de zuigelingenperiode. Deze conclusie wordt ook ondersteund door de waarneming dat de effecten van het argininetekort niet beperkt zijn tot de darm. We hebben geprobeerd de effecten van de metabole producten van arginine successievelijk na te trekken en te testen en zijn er inmiddels vrijwel zeker van dat de waargenomen effecten te maken hebben met arginine's rol als bouwsteen in de eiwitsynthese of als precursor van signaaltransductiemoleculen (Figuur 7). Om dit aan te tonen zijn we thans doende een tweede generatie genetisch gemodificeerde muizen te maken, waarin we de synthese, het transport, of de afbraak van arginine in verschillende typen cellen specifiek kunnen remmen en zo de lokaal beschikbare hoeveelheid argi-

nine kunnen modifieren. "We" zijn in dit geval Vincent Marion, Selvakumari Sankaranarayanan, en Chiel de Theije.

Figuur 7: De producten van arginine



Dergelijke muizen zijn niet alleen nuttig voor ons verdere onderzoek in de darm, maar ook voor het onderzoek naar chronische ontstekingen, waarbij arginine en NO een belangrijke rol spelen. De tijd staat het mij een uitstapje in die richting helaas niet toe.

Ik heb u in een eerder deel van deze les verteld dat m.n. het voorbijgaande karakter van de capaciteit van de darm om arginine te synthetiseren ons intrigeert, omdat het suggereert of misschien zelfs impliceert dat locale synthese van arginine nodig is voor het functioneren van de darm in de zuigelingenperiode. Ons muizenmodel heeft weliswaar ondubbelzinnig aangetoond dat de darm arginine maakt en dat dit cruciaal is voor de normale ontwikkeling van de zuigeling, maar niet dat dit proces een rol speelt bij vertering en opname van voeding. Gesterkt door het feit dat zeer verschillende typen zoogdieren - nestblijvers, zoals ratten en muizen en nestvlinders zoals varkens, én de mens (Figuur 8) - allen tijdelijk arginine synthetiserende

enzymen in hun dunne darm tot expressie brengen, zijn we tot een hypothese gekomen die we de komende jaren ook willen toetsen.

We hebben eerder vastgesteld dat de darm van pasgeborenen aan een enorme werklust bloot staat. Evenals bij wielrenners kan dat gemakkelijk tot darmstoornissen leiden. Een onschuldige darmstoornis van zuigelingen is spugen. Spugen is een probleem bij de vertering en opname van voedsel en een probleem bij de darmmotiliteit. De darmmotoriek is een functie die zich verrassend laat in de zwangerschap ontwikkelen. Vroeggeborenen hebben dan ook vaker darmproblemen dan voldragen pasgeborenen. Hoe minder voldragen, hoe ernstiger deze problemen zijn. Omdat ze ons inziens samenhangen, zou je al deze symptomen kunnen bundelen als het "onrijpe darm syndroom".

Figuur 8: Ook de pasgeboren mens kan arginine in zijn dunne darm synthetiseren. CPS en ASS bevattende cellen zijn donker.



3-day old human neonate with ileal atresia

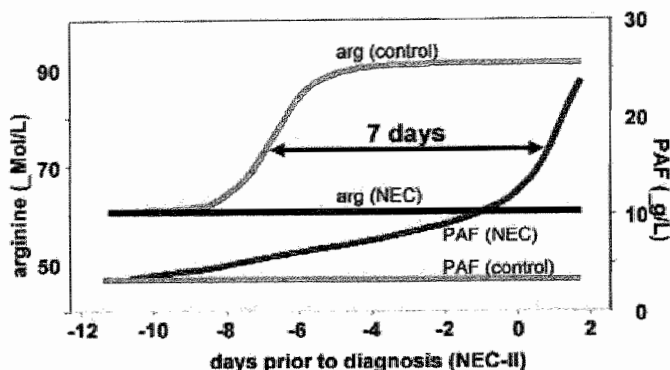
(collaboration Dr. E. Bruder, Basel; histology: Paul van Dijk)

In het meest ernstige geval leidt zo'n darmstoornis ten slotte tot het ziektebeeld "necrotiserende enterocolitis (NEC)". Dit ziektebeeld wordt op dit moment toegeschreven aan een lokale ontstekingsreactie van de darm op bacteriën, die in de slecht bewegende darm groeien (10). Aan de andere kant wordt NEC door pathologen zonder uitzondering toegeschreven aan een tekortschietende doorbloeding, ofwel ischemie (11). Ischemie ontstaat doordat het hart onvoldoende bloed uitpompst of de kleine vaten in een weefsel onvoldoende open staan. Er is natuurlijk niet veel onderzoek naar de doorbloeding van de darm van pasgeboren kinderen gedaan. In pasgeboren biggetjes staan de darmvaten echter

maximaal open (12), hetgeen gezien de continue voeding natuurlijk niet verwonderlijk is. Deze vaatverwijding is voor vrijwel 100% afhankelijk van NO. U zult zich herinneren dat NO een product is van arginine. Daarom was de recente waarneming dat de circulerende arginine spiegel in kinderen met NEC al een week vóór het stellen van de diagnose NEC significant verlaagd is (13) buitengewoon interessant.

Figuur 9: Reeds een week voor het stellen van de diagnose NEC is de circulerende arginine spiegel verlaagd, terwijl de klinische verslechtering van de patiënt vergezeld gaat van een sterke stijging in de PAF spiegel.

“vascular” and “inflammatory” phases of NEC



Op grond van deze waarnemingen hebben wij gepostuleerd dat er een vroege vasculaire fase in het ontstaan van NEC is die zich openbaart als een schijnbaar onschuldige functionele darmstoornis, en dat de inflammatoire, duidelijk herkenbare fase van NEC daarmee een relatief laat fenomeen is (Figuur 9). Een kleine trial heeft reeds aannemelijk gemaakt dat argininesuppletie het ontstaan van NEC kan voorkomen (14). Indien onze theorie juist is, moet het toedienen van arginine aan kinderen met reeds aanwezige darmstoornissen het ontstaan van NEC ook voorkomen. We zijn voornemens dit aspect van darmrijping te onderzoeken in samenwerking met Mick Deutz van deze Universiteit, Chris van Ginneken uit Antwerpen en de groep van Per Sangild uit Kopenhagen. Deze laatste groep heeft nl. als eerste ter wereld een varkensmodel voor NEC ontwikkeld dat prematuriteit als belangrijkste determinant heeft (15).

Natuurwetenschappen en de medische opleiding

Ik hoop u in de voorafgaande uiteenzetting duidelijk gemaakt te hebben dat ook in de 21ste eeuw nog nieuwe darmfuncties - in mijn voorbeeld arginine biosynthese - geïdentificeerd kunnen worden, dat het bijzonder aan de darmfunctie die ik u vanmiddag voorgelegd heb is dat ze alleen van belang lijkt te zijn voor zuigelingen, en dat opheldering ervan klinisch relevant is. Ik hoop dat het voorbeeld u ook heeft laten zien dat vorm en functie complementaire aspecten van ontwikkelingsbiologisch onderzoek zijn. Ik wil de gelegenheid echter niet onbenut laten ook wat te zeggen over de omgeving waarbinnen dit onderzoek wordt uitgevoerd. Ik ervaar het feit dat ik door de faculteit Geneeskunde aangesteld ben als hoogleraar ontwikkelingsbiologie een erkenning van de ontwikkelingsbiologie als integraal deel van het biomedisch onderzoek in Maastricht. Aan de andere kant zijn deze en vergelijkbare benoemingen van onderzoekshoogleraren voorbeelden van de toenemende kloof tussen onderwijs en onderzoek in de preklinische vakken. De vraag moet dan ook gesteld worden wat de meerwaarde van zulke onderzoekshoogleraren voor de faculteit Geneeskunde is nu de geneeskunde meer en meer van β - naar γ -opleiding evolueert.

Ik ben geen historicus, maar de omzetting in 1875 van de Klinische School van het Amsterdamse Atheneum Illustre in de faculteit Geneeskunde lijkt als ijkpunt te kunnen fungeren voor het prominent worden van de opvatting dat de Geneeskunde een natuurwetenschappelijke basis moest hebben. Die opvatting heeft de opleiding Geneeskunde een eeuw lang weten te domineren. De laatste 25-30 jaar hebben de natuurwetenschappen hun vooraanstaande plaats echter moeten delen of zelfs moeten afstaan aan de minder somatisch gerichte metamedische disciplines. Tegelijkertijd floreert het biomedische onderzoek als nooit tevoren en ontplooit de somatische geneeskunde zich op ongekend wijze. Het lijkt, of is, een paradox, want hoe kan een natuurwetenschappelijk minder goed opgeleide dokter biomedisch meer complexe therapieën op een verantwoorde wijze toepassen? Het kan geen toeval zijn dat behandeling op basis van "evidence-based medicine" in deze context tot bloei is gekomen. Als de diagnose eenmaal gesteld is, volgt de juiste en enig geaccepteerde behandeling, richtlijn genoemd, vanzelf. Wat mij betreft is de invoering van evidence-based medicine een zegen voor de patiënt geweest, omdat het slechts kennis op overzichts niveau van de behandelend arts vergt. Ook heeft het de geneeskunst, meestal gebaseerd op een hoogst persoonlijke interpretatie van de biologie, overbodig gemaakt. Helaas blijkt nog

regelmatig dat niet iedere arts de voorgeschreven richtlijnen even nauwkeurig volgt (NRC 29-10-03). Erger nog, de indruk lijkt langzamerhand bij het publiek post te vatten dat de dokter het lichaam niet langer als een integraal functionerend geheel herkent of behandelt (NRC 30-10-03). Een week later, in een artikel over de gevolgen van de toevloed aan nieuwe studenten in dezelfde krant, wordt deze weinig bemoedigende indruk gestaafd met de aantekening dat "Sommige faculteiten vinden dat basisartsen sowieso niet meer zo breed opgeleid hoeven te worden" (NRC 08-11-03). De biologie als fundament van de geneeskunde lijkt te wankelen.

De introductie van op evidence-based medicine gebaseerde therapeutische richtlijnen is ontegenzegglijk een stap in de richting van de protocollaire geneeskunde, want, zoals reeds gememoreerd, de behandeling van de patiënt vloeit automatisch voort uit de diagnose. Het kan dan ook geen toeval zijn dat tegelijkertijd met de introductie van de evidence-based medicine benadering het vraagstuk van de academische vorming in de geneeskunde opleiding opnieuw actueel is geworden. Wat mij betreft is deze discussie een gepasseerd station. Immers, indien de therapeutische strategie volledig geprotocolleerd is - zoals gezegd een door mij toegejuichte ontwikkeling - dan is de uitvoering hiervan een functie op toegepast niveau. Mijn collega proximus mag graag naar voren brengen en zal u zo dadelijk uitleggen dat hij alleen doceert wat een goede dokter nodig heeft. En in die opvatting blijkt hij in toenemende mate gesteund te worden door de keuze van onze leerboeken. Niet zelden is "Human Anatomy" van Elaine Marieb - doelgroep leidinggevende verpleegkundigen - inmiddels het aanbevolen leerboek voor de anatomie. Dit voorbeeld, en vergelijkbare voorbeelden uit andere basisdisciplines laten zien dat in de discussie over de academische vorming de praktijk de theorie heeft ingehaald.

Deze ontwikkeling in de richting van een beroepsopleiding geneeskunde past goed in de wens grote aantallen studenten op te leiden, maar leidt tot problemen op het gebied van de geneeskundige diagnostiek. Het probleem is niet dat de uitvoering en bewerking van biomedische analyses en visualisaties minder toegankelijk zouden zijn voor protocollering, maar wel dat al deze gegevens niet leiden tot een unieke uitkomst, niet determinatief zijn. Dat is geen nieuw gegeven. Al tijdens mijn co-assistentenschappen werd licht denigrerend over artsen gesproken die een groot aantal biochemische bepalingen lieten verrichten, omdat zo'n "biochemische integraal" zelden sturend en vaker verwarrend scheppend was. En de oude heer Borst vertelde ons reeds op zijn

zaterdagochtendcolleges dat hij laboratoriumresultaten altijd wilde zien om ze te kunnen interpreteren in het licht van de symptomen van de patiënt. Interpreteren, het toekennen van een waarde aan laboratoriumgegevens is natuurlijk alleen mogelijk indien de arts inzicht heeft in de technische en biologische achtergrond van de diagnostische tests. Ik zal dit toelichten.

Het eerste voorbeeld gaat over het tijdperk Borst, maar blijkt verrassend actueel te zijn. In de Lancet van 2 maanden geleden liet Brendan Reilly zien dat diagnostiek die m.b.v. technologisch geavanceerde apparatuur is verricht, fysisch wel juist kan zijn - een aneurysma van de arteria pulmonalis is een tumor - maar dat een gedegen inzicht in de anatomie en pathofysiologie, en beheersing van de fysische diagnostiek onontbeerlijk zijn om gezwel van zwelling te onderscheiden (16). De consequenties van het nemen van een biopsie uit deze "tumor" spreken zozeer tot de verbeelding dat dit voorbeeld zelfs in de wetenschapsbijlage van de NRC werd besproken.

Van de moleculaire geneeskunde wordt terecht veel verwacht op het gebied van diagnostiek en therapie. Het toenemende inzicht in de celbiologische en biochemische processen die tot het manifest worden van bijv. diabetes type II leiden zal ongetwijfeld meer effectieve therapieën met zich meebrengen, en het toenemend inzicht in het functioneren van erbij betrokken signaaltransductieëiwitten zal vast en zeker leiden tot meer effectieve en selectieve geneesmiddelen. Om de eerder gegeven redenen zullen dergelijke ontwikkelingen tot bijstelling leiden van de therapeutische richtlijnen, waarschijnlijk zonder diepgaande consequenties voor de opleiding. De consequenties van de grootschalige introductie van deze technologie voor de vereiste diagnostische vaardigheden van de arts zijn wel aanzienlijk. Genomische geneeskunde, vroeger bekend als klinische genetica, is reeds een realiteit. Genomische geneeskunde richt zich op de waarschijnlijkheid dat iemand een ziekte heeft of zal krijgen, maar staat zelden gelijk aan een diagnose. Voorts zijn de uitkomsten van genomische testen discreet en voorspelbaar. Dat geldt echter niet voor allerlei nieuwe testen waarbij de mRNA-, eiwit-, of metabolietsamenstelling van weefsels of bloed als diagnostisch criterium worden gebruikt. Immers, dergelijke metingen bepalen de concentratie en/of modificaties van zeer vele of alle moleculen in dat weefsel en zullen een verzameling getallen genereren waarvan de grootte varieert van te laag tot te hoog. Het zullen de responspatronen moeten zijn die aangeven aan welke pathologische omstandigheid het onderzochte orgaan of organisme op dat moment bloot staat. Een fraai voorbeeld is

het op het NKI uitgevoerde onderzoek waaruit blijkt dat het expressiepatroon van 70 genen - de "prognosis signature" - met grote waarschijnlijkheid het al dan niet aanwezig zijn van metastasen voorspelt (17). Zelf denk ik dat de proteomics tenslotte de hoogste ogen zullen gooien, omdat posttranslationale modificaties van eiwitten een voldoende lange levensduur hebben om als het ware een bevroren beeld te geven van wat het orgaan of organisme de afgelopen dag heeft meegeemaakt.

Omdat deze testen technisch niet eenvoudig en diagnostisch niet determinatief zijn, moeten ze door iemand geïnterpreteerd worden die op de hoogte is van de technologische achtergrond van de methode en van de celbiologische en biochemische processen die gemeten worden. Gezien de aard van de diagnose kan zo iemand waarschijnlijk het best een moleculair patholoog worden genoemd. Het zal geen moeite kosten om dergelijke specialisten op te leiden. Maar - ik kom terug op mijn refrein - hoe bekwaam en betrouwbaar zo'n moleculair patholoog ook mag zijn, zijn meerwaarde zal beperkt zijn als artsen zich niet met hem kunnen verstaan op patiëntenbesprekingen.

Valt dit dilemma in de gezondheidszorg op te lossen? Het komt mij voor dat de bachelor-master structuur goede mogelijkheden tot differentiatie in de opleiding biedt. De voorgeschreven ongedeelde 6-jarige opleiding zou de basis kunnen blijven voor de training van artsen en specialisten die functioneren op toepassingsniveau. De curriculum- en opleidingscommissies breken zich echter het hoofd of, en zo ja hoe de master opleiding in dit keurslijf valt te persen. Ik zou hier willen voorstellen de master opleiding als het hoogst noodzakelijk natuurwetenschappelijke vervolg op de basale geneeskunde opleiding te introduceren. De doelgroep zou specialisten-in-opleiding met een diagnostische bevoegdheid moeten zijn. Ik vermoed dat de extra inspanning die deze master opleiding zal vergen zich snel terugverdient in het grotere biomedische begrip en daarmee het sneller doorzien van de ziektebeelden waarmee deze arts-in-opleiding werkt, zodat de opleiding netto niet de volle twee jaar extra hoeft te duren. Zonder de basale geneeskundeopleiding fundamenteel te veranderen, biedt een dergelijke aanpak verder de zo gewenste mogelijkheden voor de respectieve medische faculteiten om zich van elkaar te onderscheiden. Het zal u duidelijk zijn dat ik de onderzoekshoogleraren zie als de groep die een belangrijke rol in een dergelijke master opleiding geneeskunde zouden kunnen spelen.

Ik ben aan het eind van mijn beschouwingen gekomen, maar heb u nog niet laten weten waarom ik naar Maastricht ben gegaan. Natuurlijk

boeit mij het onvergelykbare stadse buitenleven van Maastricht. Belangrijker is echter de onderzoeksschool MENU geweest. Deze school heeft mij nu reeds 10 jaar geleden in contact gebracht met Professor Wim Saris, hetgeen de waarschijnlijk belangrijkste reden van mijn aanwezigheid hier is. Ik ben hem zeer erkentelijk voor de mogelijkheden die NUTRIM mij biedt. Aangezien onderzoekscholen destijds ook geacht werden met elkaar samen te werken op onderzoeksterrein en ik meende als directeur een voorbeeld te moeten stellen, is een zeer productieve samenwerking met de algemene chirurgie en in het bijzonder Professor Peter Soeters en Dr. Mick Deutz tot stand gekomen. Deze samenwerking heeft geleid tot het onderzoek dat ik vandaag beschreven heb. Het werk met stabiele isotopen stond en staat centraal in dit onderzoek, zodat deze samenwerking een hoeksteen van mijn aanwezigheid hier is. De eerste discussies over een mogelijke komst naar Maastricht vonden al 7 jaar geleden plaats onder leiding van de huidige rector, Professor Arie Nieuwenhuijzen Kruseman. Ik dank hem en het College van Bestuur van deze Universiteit voor het in mij gestelde vertrouwen. Het part-time verwisselen van werkplaats is een meer ingrijpende gebeurtenis geweest dan ik had durven vermoeden. Ik ben Professor Gauke Kootstra zeer erkentelijk voor zijn bemiddeling bij het AMC bestuur. Voorts waardeer ik het zeer dat mijn onderzoeksgroep op het AMC mijn deeltijdvertrek niet als verraad heeft opgevat en vandaag op volle sterkte aanwezig is. De gastvrijheid en de openheid waarmee ik op de afdeling Anatomie binnengehaald ben, heb ik ook bijzonder weten te appreciëren. Dankzij de grote inzet van Dr. Leo Köhler en Dr. Henny van Straaten wordt mijn part-time aanwezigheid hier geruisloos omgezet in continuïteit.

Het verheugt me dat mijn ouders deze dag mogen meemaken. In het bijzonder voor mijn moeder is dit een bijzondere dag, omdat zij vandaag in goede gezondheid 80 jaar oud geworden is. En tenslotte, mijn wekelijkse uitstapjes naar Maastricht zouden onmogelijk zijn zonder de lankmoedigheid van juffrouw Ijp.

Ik dank u voor uw aandacht.

Ik heb gezegd.

Literatuurverwijzingen

- 1 Dingemanse MA, Lamers WH (1994) Expression patterns of ammonia-metabolizing enzymes in the liver, mesonephros and gut of human embryos and their possible implications. *Anat Rec* 238:480-490
- 2 Bolt RJ, van Weissenbruch MM, Lafeber HN, Delamarre-van de Waal HA (2001) Glucocorticoids and lung development in the fetus and preterm infant. *Ped Pulmonology* 32: 76-91
- 3 Hallman M, Glumoff V, Rämiet M (2001) Surfactant in respiratory distress syndrome and lung injury. *Comp Biochem Physiol A* 129: 287-294
- 4 Saris WHM (1997) Limits of human endurance: lessons from the Tour de France. In: *Physiology, Stress, and Malnutrition: Functional Correlates, Nutritional Intervention* (Kinney JM & Tucker HN, eds). Lippincott-Raven Publ, pp 451-462.
- 5 Meijer AJ, Lamers WH, Chamuleau RAFM (1990) Nitrogen metabolism and ornithine cycle function. *Physiol Rev* 70:701-748
- 6 De Jonge WJ, Dingemanse MA, de Boer PAJ, Lamers WH, Moorman AFM (1998) Arginine-metabolizing enzymes in the developing rat small intestine. *Pediatr Res* 43:442-451
- 7 De Jonge WJ, Marescau B, D'Hooge R, De Deyn PP, Hallemeesch MM, Deutz NEP, Ruijter JM, Lamers WH (2001) Effect of arginine deficiency on circulating and tissue amino acids and guanidino compounds, and on behavioral development. *J Nutr* 131: 2732-2740.
- 8 De Jonge WJ, Hallemeesch MM, Kwikkers KL, Ruijter JM, de Gier-de Vries C, van Roon MA, Meijer AJ, Marescau B, De Deyn PP, Deutz NEP, Lamers WH (2002) Overexpression of arginase I in enterocytes of transgenic mice elicits a selective arginine deficiency and affects skin, muscle and lymphoid development. *Am J Clin Nutr* 76: 128-140.
- 9 De Jonge WJ, Kwikkers KL, te Velde AA, Van Deventer SJ, Nolte MA, Mebius RE, Ruijter JM, Lamers MC, Lamers WH (2002) Arginine deficiency affects early B cell maturation and lymphoid organ development in transgenic mice. *The Journal of Clinical Investigation* 110:1539-1548
- 10 Claud EC, Walker WA. Hypothesis: Inappropriate colonization of the premature intestine can cause neonatal necrotizing enterocolitis. *Faseb J* 2001;15:1398-403.
- 11 Ballance WA, Dahms BB, Shenker N, Kliegman RM. Pathology of neonatal necrotizing enterocolitis: A ten-year experience. *J Pediatr* 1990;117:S6-13.
- 12 Reber KM, Nankervis CA, Nowicki PT. Newborn intestinal circulation. *Physiology and pathophysiology. Clin Perinatol* 2002;29: 23-39.
- 13 Zamora SA, Amin HJ, McMillan DD, Kubes P, Fick GH, Butzner JD, Parsons HG, Scott RB. Plasma L-arginine concentrations in premature infants with necrotizing enterocolitis. *J Pediatr* 1997;131:226-32.
- 14 Amin HJ, Zamora SA, McMillan DD, Fick GH, Butzner JD, Parsons HG, Scott RB. Arginine supplementation prevents necrotizing enterocolitis in the premature infant. *J Pediatr* 2002;140:425-31

- 15 Sangild PT, Petersen YM, Schmidt M, Elnif J, Petersen TK, Buddington RK, Greisen G, Michaelsen KF, Burrin DG. Preterm birth affects the intestinal response to parenteral and enteral nutrition in newborn pigs. *J Nutr* 2002;132:3786-94. [3.246]
- 16 Reilly BM (2003) Physical examination in the care of medical inpatients: an observational study. *Lancet* 362: 1100-1105.
- 17 van 't Veer LJ, Dai H, van de Vijver MJ, He YD, Hart AA, Mao M, Peterse HL, van der Kooy K, Marton MJ, Witteveen AT, Schreiber GJ, Kerkhoven RM, Roberts C, Linsley PS, Bernards R, Friend SH. (2002) Gene expression profiling predicts clinical outcome of breast cancer. *Nature* 415: 530-536.